



**PERBANDINGAN PEMBERIAN HEPARIN SUBKUTAN DAN  
INTRAVENA TERHADAP KADAR D-DIMER PADA  
PENCEGAHAN *DEEP VEIN THROMBOSIS***

**JURNAL  
MEDIA MEDIKA MUDA**

**Diajukan sebagai persyaratan dalam menempuh Program Pendidikan  
Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

**BHIMO PRIAMBODO  
G2A008037**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2012**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA**

**PERBANDINGAN PEMBERIAN HEPARIN SUBKUTAN DAN  
INTRAVENA TERHADAP KADAR D-DIMER PADA  
PENCEGAHAN *DEEP VEIN THROMBOSIS***

Disusun oleh

**BHIMO PRIAMBODO  
G2A008037**

**Telah disetujui**

Semarang, Agustus 2012

**Penguji**

**Pembimbing**

**dr. Witjaksono, M.Kes, Sp.An (K)  
NIP. 195008161977031001**

**dr. Danu Soesilowati, Sp.An  
NIP. 196911132000032005**

**Ketua Penguji**

**dr. RR. Mahayu Dewi Ariati, M.Si.Med  
NIP. 19810421200812002**

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Deep Vein Thrombosis (DVT)* merupakan kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Salah satu cara untuk mengetahui adanya trombosis dalam sirkulasi pembuluh darah adalah dengan pemeriksaan kadar D-dimer. Pemberian antikoagulan seperti heparin baik secara intravena maupun subkutan dapat membantu mencegah terjadinya trombus.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan cross-sectional. Data diambil dari data sekunder dengan jumlah sampel 20 yang dibagi kedalam dua kelompok. Kelompok 1 adalah data pasien ICU yang diberikan heparin intravena dan Kelompok 2 diberikan heparin subkutan. Kadar D-dimer kemudian dicatat sebelum dan sesudah mendapat perlakuan. Uji statistik menggunakan *paired t-test*, *Wilcoxon*, dan *Mann Whitney* (dengan derajat kemaknaan  $< 0,05$ ).

**Hasil:** Pada penelitian ini didapatkan penurunan kadar d-dimer pada kelompok intravena sebesar  $207.60 \pm 748.544 \mu\text{g/L}$  (berbeda tidak bermakna,  $p=0,403$ ) sedangkan pada kelompok subkutan sebesar sebesar  $337.70 \pm 1445.950 \mu\text{g/L}$  (berbeda tidak bermakna,  $p=0,514$ ). Pada uji selisih komparatif kedua kelompok didapatkan hasil berbeda tidak bermakna ( $p=0,909$ )

**Kesimpulan:** Tidak terdapat perbedaan yang bermakna mengenai pengaruh pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*

**Kata kunci:** heparin intravena, heparin subkutan, *deep vein thrombosis*, kadar D-dimer

## **ABSTRACT**

**Background:** Deep vein thrombosis ( DVT ) is a condition in which thrombus formed in a deep vein especially in the lower limbs and inguinal. One way to find out thrombosis in the blood vessels circulation is by d-dimer levels examination. Giving anticoagulants such as heparin either intravenously or subcutaneously can prevent thrombus formation.

**Aim:** This study aimed to compare subcutaneous and intravenous heparin against d-dimer levels in the prevention of deep vein thrombosis.

**Methods:** An observational study with cross-sectional approach. Data were derived from secondary data with total sample of 20 patients which divided into two groups. Group 1 was an ICU patient who given intravenous heparin and Group 2 given subcutaneous heparin. D-dimer levels were recorded before and after getting treatment. Statistical test using paired t-test, Wilcoxon, and Mann Whitney (with degrees of significance  $<0,05$ ).

**Results:** In this study, a decrease in the d-dimer levels of intravenous group  $207.60 \pm 748.544 \mu\text{g/L}$  (no significant difference,  $p=0,403$ ) while in subcutaneous group amounted to  $337.70 \pm 1445.950 \mu\text{g/L}$  (no significant difference,  $p=0,514$ ). The comparative difference test result obtained both groups did not differ significantly ( $p=0,909$ ).

**Conclusions:** There is no significant difference between administering subcutaneous and intravenous heparin against d-dimer levels in the prevention of deep vein thrombosis.

**Key words:** Intravenous heparin, subcutaneous heparin, deep vein thrombosis, d-dimer levels

## PENDAHULUAN

*Deep Vein Thrombosis (DVT)* atau trombosis vena dalam merupakan kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Trombosis vena dalam merupakan keadaan darurat yang harus secepat mungkin didiagnosis dan diterapi, karena sering menyebabkan terlepasnya trombus ke paru dan jantung yang berujung pada kematian. Angka kejadian tromboemboli vena di Amerika Serikat lebih dari 1 per 1000 dan terdapat 200.000 kasus baru tiap tahun. Dari total angka kejadian tromboemboli vena, didapat 60% emboli paru dengan resiko kematian sekitar 30% dalam 30 hari.<sup>1,2</sup>

The American College of Chest Physicians (ACCP) sebagai pedoman terapi antitrombosis merekomendasikan penggunaan obat-obatan tromboprolifaksis pada pasien medis yang dirawat di rumah sakit dengan risiko tromboemboli vena. Obat yang digunakan untuk pencegahan tromboemboli vena ialah golongan antikoagulan, antitrombotik dan trombolitik, dan obat untuk mengatasi perdarahan termasuk hemostatik. Menurut penelitian Li Wang dkk (2011), Profilaksis antikoagulan dapat menurunkan angka kejadian *venous thromboemboli* (VTE) dan total biaya kesehatan tindak lanjut pada pasien medis sakit.<sup>3-5</sup>

Antikoagulan yang dapat digunakan untuk pencegahan tromboemboli adalah heparin dan antikoagulan oral. Heparin digunakan untuk pencegahan tromboemboli karena mula kerjanya cepat dan lebih aman untuk wanita hamil. Heparin dapat diberikan secara subkutan dan intravena.<sup>5</sup>

D-Dimer adalah salah satu cara untuk mengetahui adanya trombosis dalam sirkulasi pembuluh darah. Karena D-Dimer adalah produk akhir degenerasi *cross-linked* fibrin, jika terjadi tromboemboli maka produk degradasi fibrin akan meningkat sehingga kadar D-dimernya juga akan meningkat. Oleh karena itu D-dimer dapat digunakan sebagai parameter dalam pencegahan DVT.<sup>6-9</sup>

Terapi profilaksis DVT yang biasa digunakan adalah pemberian heparin secara intravena. Menurut penelitian Russel D dkk (1992), pemberian heparin secara intravena dan subkutan setidaknya adalah sama efektif dan sama amannya, dilihat dari banyaknya perdarahan dan rekurensi terjadinya tromboemboli.<sup>10</sup> Akan tetapi belum diketahui pengaruhnya, apakah sama efektif dan sama amannya, apabila dilihat dari kadar d-dimer.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain observasional analitik. Bentuk rancangan penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni sampai dengan Juli 2012. Sampel penelitian ini adalah semua penderita/ pasien yang memiliki risiko DVT yang dirawat di ICU/HCU Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang dengan umur >14 tahun, tidak memiliki riwayat DVT, tidak memiliki riwayat stroke, tidak mengkonsumsi obat antikoagulan, tidak sedang hamil, dan tidak mengalami obesitas.

Berdasarkan perhitungan didapatkan jumlah subyek dalam penelitian ini sebanyak 20 sampel dibagi dalam 2 kelompok, pemilihan subyek dilakukan

dengan cara *consecutive sampling*. Data penelitian menggunakan data sekunder yaitu data rekam medik bulan Desember 2011 – Januari 2012 yang diambil di instalasi rekam medis dr. Kariadi. Pengumpulan data dilakukan dengan cara mencatat data-data yang diperlukan dari rekam medik mengenai pengaruh heparin intravena dan subkutan terhadap kadar D-dimer pada pasien di ICU/HCU.

Data yang terkumpul diedit, dikoding, dan di *entry* ke dalam file komputer serta dilakukan *cleaning* data. Dilakukan uji normalitas data dan analisis inferensial untuk menguji hipotesis dengan menggunakan *Mann Whitney U test* karena data berdistribusi tidak normal dengan batas kemaknaan  $p = 0,05$  dan  $\beta = 90\%$ . Hasil statistik disajikan dalam bentuk tabel dan penghitungan statistika menggunakan SPSS.

## **HASIL PENELITIAN**

Telah dilakukan penelitian tentang perbandingan pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis* pada 20 sampel catatan medik penderita yang dirawat di ICU setelah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi tertentu. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel berikut.

Tabel 5. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok

Variabel	Intravena		Subcutan		p
	(n = 10)		(n = 10)		
	n	%	n	%	
Umur					
20 – 29	3	15,0%	3	15,0%	0,669
30 – 39	0	0,0%	2	10,0%	
40 – 49	2	10,0%	2	10,0%	
50 – 59	3	15,0%	2	20,0%	
60 – 69	1	5,0%	0	0,0%	
≥ 70	1	5,0%	1	5,0%	
Jenis kelamin					
Laki-laki	3	15,0%	3	15,0%	1,000
Perempuan	7	35,0%	7	35,0%	

Pada tabel 5 didapatkan perbedaan tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) pada semua variabel, yaitu umur dan jenis kelamin antara kelompok intravena dan subkutan.

Kadar d-dimer yang diperiksa sebelum dan sesudah mendapat perlakuan pada masing-masing kelompok subyek penelitian ditampilkan dalam tabel berikut.

Tabel 6. Kadar d-dimer pada masing-masing kelompok

Variabel	Intravena		Subkutan	
	Pre (mean±SD)	Post (mean±SD)	Pre (mean±SD)	Post (mean±SD)
<b>Kadar d-dimer</b>	3093,20± 1492,466	2885,60± 1423,616	3347,40± 1711,645	3009,70± 1422,331



Data perubahan kadar d-dimer sebelum dan sesudah mendapat perlakuan menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal ( $p > 0,05$ ) pada kelompok intravena dan tidak normal pada kelompok subkutan ( $p < 0,05$ ).

Tabel 7. Uji normalitas masing-masing kelompok

Variabel	<i>p</i>			
	Intravena		Subkutan	
	Pre	Post	Pre	Post
Kadar d-dimer	0,051	0,169	0,002	0,019

Uji dengan *Saphiro-Wilk*

Berdasarkan uji normalitas data sebagaimana terlihat pada tabel di atas, pada variabel kadar d-dimer pada kelompok intravena didapatkan distribusi normal, maka untuk masing-masing kelompok penelitian digunakan *paired T-test*. Kadar d-dimer pada kelompok subkutan didapatkan distribusi tidak normal ( $p < 0,05$ ), sehingga digunakan *Wilcoxon Signed Rank Test*. Hasil analisis disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 8. Uji *pre* dan *post* masing-masing kelompok

Kadar d-dimer	Intravena	Subkutan
Pre	3093,20± 1492,466	3347,40± 1711,645
Post	2885,60± 1423,616	3009,70± 1422,331
<i>p</i>	0,403*	0,514**

\*uji dengan *paired t-test*

\*\*uji dengan *Wilcoxon Signed Rank Test*

Tabel menunjukkan kadar d-dimer pada kelompok intravena sebelum perlakuan  $3093,20 \pm 1492,466$  dan setelah perlakuan  $2885,60 \pm 1423,616$ , yang berarti mengalami penurunan sebesar  $207,60 \pm 748,544$ . Kelompok subkutan kadar D-dimer sebelum perlakuan  $3347,40 \pm 1711,645$  dan setelah perlakuan  $3009,70 \pm 1422,331$ , yang berarti mengalami penurunan sebesar  $337,70 \pm 1445,950$ .

Hasil uji statistik yang dilakukan menggunakan *paired t-test* pada kelompok intravena menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), sedangkan uji statistik menggunakan *Wilcoxon Signed Rank Test* pada kelompok subkutan juga menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Pada analisis komparatif antarkelompok digunakan *Mann Whitney U-test*. Hasil uji normalitas disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 9. Uji normalitas selisih kadar d-dimer dari kedua kelompok perlakuan

Variabel	p	
	Intravena	Subkutan
Selisih kadar d-dimer	0,843	0,036

Uji dengan *Saphiro-Wilk*

Pada analisis komparatif antar kelompok didapatkan penurunan kadar d-dimer pada kelompok intravena dibandingkan kelompok subkutan dengan perbedaan tidak bermakna ( $p = 0,909$ ).

## PEMBAHASAN

Trombosis adalah pembentukan bekuan darah di dalam pembuluh darah, dalam hal DVT bekuan darah terjadi di pembuluh darah balik (vena) sebelah dalam, bisa terjadi terbatas pada sistem vena kecil saja namun juga bisa melibatkan pembuluh vena besar.<sup>11,12</sup> Pasien dengan DVT dapat memiliki gejala dan tanda yang minimal dan tidak khas, oleh karena itu pemeriksaan tambahan seringkali diperlukan untuk menegakkan diagnosa.<sup>8</sup> Pemeriksaan yang dapat dilakukan salah satunya adalah pemeriksaan D-dimer. Kadar D-dimer yang meningkat lebih dari nilai rujukan dapat dicurigai adanya trombosis.<sup>13</sup>

Salah satu cara untuk mencegah terjadinya DVT adalah dengan pemberian antikoagulan. Menurut penelitian Li Wang dkk, Profilaksis antikoagulan dapat menurunkan angka kejadian *venous thromboemboli* (VTE) dan total biaya kesehatan tindak lanjut pada pasien medis sakit.<sup>4,5</sup> Pemberian antikoagulan seperti heparin baik secara intravena maupun subkutan pada pasien-pasien kritis di ICU dapat membantu mencegah terjadinya trombus.<sup>4</sup>

Pada penelitian ini digunakan 20 subyek penelitian dengan karakteristik yang telah diseleksi melalui kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 20 catatan medik pasien ICU dengan karakteristik umur, jenis kelamin yang tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ) sehingga layak dibandingkan.

Hasil analisis pada kedua kelompok menunjukkan bahwa kadar D-dimer pada kelompok intravena sebelum perlakuan dan setelah perlakuan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p=0,403$ ), sedangkan kelompok subkutan juga menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p=0,514$ ). Sedangkan selisih kadar

d-dimer pada kedua kelompok dianalisis dengan uji komparatif *Mann Whitney*, dengan hasil menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p=0,909$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian Dolovich dkk, dimana pemberian heparin intravena tidak berbeda signifikan dengan pemberian heparin subkutan dalam pencegahan timbulnya tromboemboli vena berulang.<sup>14</sup>

Pada penelitian ini heparin diabsorpsi sama baiknya antara pemberian secara subkutan dan intravena. Hal itu sesuai dengan penelitian Russel D dkk, dimana pemberian heparin secara intravena dan subkutan setidaknya adalah sama efektif dan sama amannya, dilihat dari banyaknya perdarahan dan rekurensi terjadinya tromboemboli.<sup>10</sup>

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hipotesis yang ada. Hal ini bisa disebabkan karena keterbatasan data mengenai kadar d-dimer setelah perlakuan dan kurangnya rentang waktu penelitian. Pada penelitian ini peneliti hanya meneliti kadar d-dimer sebelum pemberian heparin dibandingkan dengan kadar d-dimer setelah satu hari pemberian saja, sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan data kadar d-dimer setelah pemberian heparin selama beberapa hari/minggu.

Berdasarkan hasil-hasil di atas, dapat disimpulkan bahwa pemberian heparin melalui jalur subkutan maupun intravena sama baiknya untuk mengatasi risiko terjadinya DVT dilihat dari kadar d-dimer, karena keduanya memiliki daya terapis yang relatif sama.

## **KESIMPULAN**

1. Terdapat penurunan kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis* dengan pemberian heparin subkutan secara tidak bermakna.
2. Terdapat penurunan kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis* dengan pemberian heparin intravena secara tidak bermakna.
3. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna mengenai pengaruh pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*.

## **SARAN**

1. Heparin subkutan sama efektifnya dengan heparin intravena dan dapat digunakan sebagai terapi standar pada upaya pencegahan *deep vein thrombosis* di ICU.
2. Perlu diadakannya penelitian yang lebih lanjut tentang perbandingan heparin intravena dan subkutan terhadap kadar D-dimer sebagai profilaksis *deep vein thrombosis*.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada : dr. Danu Soesilowati, Sp.An sebagai dosen pembimbing yang telah mendampingi dan mengarahkan dalam pelaksanaan penelitian ini, dr. Witjaksono, M.Kes, Sp.An (K) sebagai penguji artikel KTI, dr. RR. Mahayu Dewi Ariati, M.Si.Med sebagai ketua penguji artikel

KTI, dr. Sigit Kusdaryono, Sp.An yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk, seluruh pasien yang turut serta dalam penelitian ini dan semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Andrews KL, Gamble GL, et al. Vascular Diseases. In: Delisa JA, editor. Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice, 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Kesteven P. Epidemiology of Venous Trombosis. In: Labropoulos N, Stansby G, editors. Venous and Lymphatic Diseases. New York, NY 1001: Taylor & Francis Group; 2006.
3. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr: Wheeler HB: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001, 119:132S-175S
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008, 133:381S-453S
5. Sulistia Gan Gunawan, dkk. Farmakologi dan Terapi. Edisi Ke 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI. 2007
6. Shaver CD, Phelan ST, Beckmann CRB, Ling FW. Hypertensive disease and preeclampsia / eclampsia. In: Clinical Manual of Obstetrics. 2<sup>nd</sup> ed. New York: The Mc Grawhill Companies: 1995:368-84
7. Rahajuningsih DS. Patofisiologi trombosis. Dalam: Hemostasis dan trombosis. Ed.3. Jakarta. 2007; p.39-40, 76-82.
8. Hassett AC. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. Institute for transfusion medicine update. February 2000 [cited 2008 Dec 29] Available from : URL: [http://www.itmx.org/imu\\_2000/tmu\\_2-2000.htm](http://www.itmx.org/imu_2000/tmu_2-2000.htm)

9. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposata M, Thompson BT, Johnson SM, et al. D-Dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1445–9.
10. Russell D. Hull. Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Continuous Intravenous Heparin in the Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326:975-982
11. Denekamp LJ, Folcarelli PH. Penyakit Pembuluh Darah. In: Price SA, Wilson LM, editors. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. 6 ed. Jakarta: Penerbit bukukedokteran EGC; 2002. p. 656-83.
12. Jusi D. *Dasar-Dasar Bedah Vaskuler*. 3 ed. Jakarta: Balai Penerbitan FKUI; 2004. p. 228-45.
13. Andrews KL, Gamble GL, et al. Vascular Diseases. In: Delisa JA, editor. *PhysicalMedicine & Rehabilitation Principles and Practice*, 4th Edition. Phyladelphia: LippincottWilliams & Wilkins; 2005. p. 787-806.
14. Dolovich et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24; 160(2): 181.